Progrès en urologie (2011) 21, 595—598

Disponible en ligne sur ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues

Sipuleucel-T: A prostate cancer vaccine: ''instructions for use'' for urologists

I. Ouzaid*, V. Ravery

Université Paris Diderot, clinique urologique, hôpital Bichat Claude-Bernard, AP—HP, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

Reçu le 4 avril 2011 ; accepté le 7 juin 2011
Disponible sur Internet le 14 juillet 2011

MOTS CLÉS
Cancer de la prostate ;
Immunothérapie ;
Sipuleucel-T

Résumé Sipuleucel-T est le premier vaccin à obtenir l'AMM dans le cancer de la prostate, ouvrant ainsi une nouvelle voie thérapeutique. Son principe d'action repose sur le prélèvement de cellules présentatrices d'antigènes (cellules dentritiques) au cours d'une leucophérèse. Ces cellules sont activées, puis réinjectées. Elles sont alors capables de stimuler les lymphocytes T pour les diriger vers les cellules tumorales. Les résultats de l'étude Impact, essai pivot de phase III, ainsi que les deux autres essais randomisés ont montré un gain médian de survie de quatre mois dans le bras Sipuleucel-T. La survie calculée 36 mois après la randomisation était de 31,7 % dans le bras traité contre 23 % dans le bras placebo. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les bras traités et contrôle en termes de progression clinique (hazard ratio : 0,95 ; 95 % IC, 0,77 à 1,17 ; $p = 0,63$). Nous exposons les modalités du traitement, les effets secondaires et les résultats obtenus à la lumière des récents essais randomisés.
© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Prostate cancer;
Immunotherapy;
Sipuleucel-T

Summary Sipuleucel-T is the first approved vaccine for prostate cancer, opening the pathway for this new treatment approach. The treatment process consists in isolating the patient dentritic cells via leukapherisis, stimulate and infuse them into the patient. These enhanced cells are then able to stimulate patient T lymphocytes to target the tumour cells. The median survival in the pivotal study, IMPACT, as well as in the previously reported randomised trials, was

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : idir.ouzaid@free.fr (I. Ouzaid).

1166-7087/$ — see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.purol.2011.06.002

4.1 months longer in the sipuleucel-T group. The estimated probability of survival 36 months after randomisation was 31.7% in the sipuleucel-T group and 23.0% in the placebo group. However, the median time to objective disease progression was similar in the two groups (hazard ratio: 0.95; 95% CI, 0.77 to 1.17; $P = 0.63$). We report herein, the treatment modalities, side effects and results in the light of recently published randomised trials.
© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En 2010, l'incidence projetée du cancer de la prostate (CaP) en France est estimée à 71 577 cas. Ces données sont issues d'une modélisation des données d'incidence observées sur les départements couverts par le Registre de cancer (Francim) jusqu'en 2005 et des données de mortalité observées sur la France entière (InsermCepiDC) jusqu'en 2007 [1]. Parmi les patients traités pour un CaP localisé, 20 à 30 % vont récidiver et auront une hormonothérapie. L'échappement à l'hormonothérapie définit le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). La survie de ces CPRC varie de 12,2 à 21,7 mois [2]. En 2010, le Sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon Corporation, 3005 First Avenue Seattle, Washington 98121, États-Unis) est la première immunothérapie à obtenir une AMM par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. L'ère des vaccins dans le cancer de la prostate a commencé.

L'objectif de cette mise au point est de présenter le principe d'action, les modalités thérapeutiques, et les résultats obtenus avec ce nouveau traitement à la lumières des essais de phase III déjà publiés.

Principes du traitement

Indication

Le Sipuleucel-T est une immunothérapie autologue qui a l'AMM dans les CPRC peu ou asymptomatiques.

Modalités

Il s'agit d'un vaccin autologue. Le traitement consiste en trois perfusions intraveineuses (trois cycles) espacées de 15 jours. Un traitement intercurrent pouvant interférer avec le système immunitaire (chimiothérapie, corticoïdes) est déconseillé (risque de diminution de l'effet thérapeutique). Pour chaque injection, trois étapes sont nécessaires (Fig. 1) :

- une leucaphérèse permet d'extraire les cellules dendritiques (CPA) du patient qui va bénéficier du traitement ;
- les CPA sont acheminées au laboratoire du fabricant du Sipuleucel-T pour une activation ex vivo par des protéines (PA2024), issues de génie génétique, résultant de la fusion des phosphatases acides prostatiques (PAP) et un facteur de croissance de la lignée granulocytaire et monocytaire (GM-CSF) ;
- les CPA actives présentant les PAP-GM-CSF à leur surfaces sont réinjectées au patient prélevé. Ces cellules stimulent les lymphocytes T qui vont attaquer les cellules tumorales exprimant pour 95 % d'entre elles les PAP. L'ensemble du cycle dure trois à quatre jours. Chaque perfusion dure environ une heure.

Complications

Les complications les plus fréquentes (> 15 %) rapportées dans l'étude IMPACT sont résumées dans le Tableau 1. Pour limiter le syndrome de frissons-hyperthermie, une administration de paracétamol et un antihistaminique est associée à l'injection.

Résultats

Le Sipuleucel-T a été étudié dans trois essais de phase III en double insu contre placebo [2—4]. Les deux premiers essais ont inclus 225 patients [3,4]. L'étude pivot, Impact [2], au décours de laquelle l'AMM a été accordée, était un essai randomisé en double insu. Cette étude a inclus 512 patients peu ou asymptomatique de CPRC avec une espérance de vie estimée supérieure à six mois et un score ECOG inférieur à 2. La randomisation a été faite avec un ratio 2:1 affectant 341 patients dans le bras Sipuleucel-T et 171 patients dans le bras placebo (perfusion de monocytes non activés). Après un suivi médian de 34 mois, le hasard ratio ajusté sur le décès était de 0,78 (IC à 95 % : 0,61 à 0,98). Cela s'est traduit par une réduction de mort de 22 % en faveur du bras traité par rapport au bras contrôle. La médiane de survie s'en est trouvée allongée de 4,1 mois. Les résultats restaient significatifs que la mort ait été due au CaP ou à une autre cause. La survie calculée 36 mois après la randomisation était de 31,7 % dans le bras traité contre 23 % dans le bras placebo. En revanche, cette étude, comme les précédentes, n'ont pas de trouvé de différence significative en termes de progression objective entre les patients traités par le Sipuleucel-T et les contrôles.

Discussion

L'impasse thérapeutique devant les CPRC a ouvert la voie à des recherches alternatives. L'immunothérapie fait partie de ces nouvelles pistes thérapeutiques. Au cours de la dernière décennie, plus de dix traitements immunologiques ciblant les CPRC ont été étudiés dans des essais cliniques. Parmi eux, tous ont échoué a obtenir une AMM auprès de la FDA ou l'agence européenne des médicaments (EMEA) sauf le Sipuleucel-T. Actuellement, ce dernier a un coût de 31 000 dollars par injection (coût total par traitement : 93 000 dollars, soit environ 70 000 euros) [5]. L'annonce en mars 2011 des autorités de sécurité sociale américaine (Medicare et Medicaid) du remboursement du Sipuleucel-T a soulevé de vifs

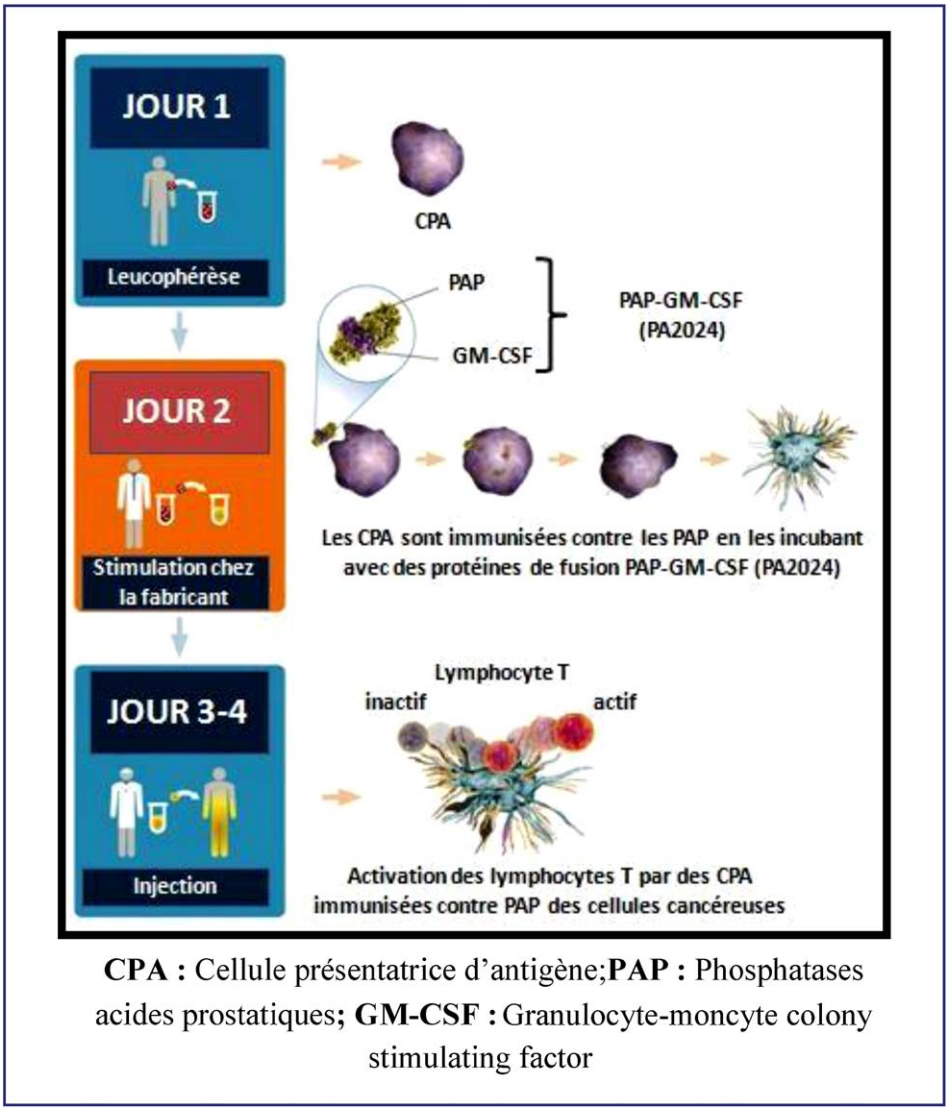

Figure 1. Le principe du traitement par le Sipuleucel-T. CPA : cellule présentatrice d'antigène ; PAP : phosphatases acides prostatiques ; GM-CSF : granulocyte-moncyte colony stimulating factor.

Tableau 1 Les complications les plus fréquentes liées au Sipuleucel-T rapportés dans l'étude IMPACT [2].

Complications	Sipuleucel-T ($n = 338$)		Placebo ($n = 168$)	
	Tous les grades *n* (%)	Grades 3—5 *n* (%)	Tous les grades *n* (%)	Grades 3—5 *n* (%)
Toutes complications	334 (98,8)	107 (31,7)	162 (96,4)	59 (35,1)
Frissons	183 (54,1)	4 (1,2)	21 (12,5)	0
Fatigue	132 (39,1)	4 (1,2)	64 (38,1)	3 (1,8)
Lombalgies	116 (34,3)	12 (3,6)	61 (36,3)	8 (4,8)
Hyperthermie	99 (29,3)	1 (0,3)	23 (13,7)	3 (1,8)
Nausées	95 (28,1)	2 (0,6)	35 (20,8)	0
Arthralgies	70 (20,7)	7 (2,1)	40 (23,8)	5 (3,0)
Toxicité liée au citrate	68 (20,1)	0	34 (20,2)	0
Vomissements	60 (17,8)	0	20 (11,9)	0
Céphalées	54 (16,0)	1 (0,3)	8 (4,8)	0

débats au sein de la communauté médicale. En effet, le gain médian obtenu dans les essais était de quatre mois. À titre de comparaison, le taxotère a obtenu dans les essais randomisés un gain médian de deux à trois mois. Aucune étude comparant les deux thérapeutique n'est disponible. Cela pose la question de la pertinence clinique. Une autre question soulevée par l'étude Impact est la place de ces nouvelles thérapeutiques par rapport aux thérapeutiques déjà existantes. Pour preuve, des essais cliniques sont déjà en cours avec le Sipuleucel-T en néoadjuvant avant la prostatectomie totale [5].

Devant la multiplication des outils thérapeutiques, les professionnels de santé qui prennent en charge le CaP doivent être capables de choisir des moyens efficaces au moindre coût. Cela amène le débat sur les stratégies de recherche clinique et des essais séquentiels afin de trouver les meilleures combinaisons entre de nouvelles thérapeutiques de plus en plus nombreuses.

Conclusion

Sipuleucel-T est le premier vaccin contre le CPRC. Son principe de thérapeutique repose sur la le prélèvement, stimulation ex vivo, puis la réinjection des CPA du patient rendu plus immunisé contre les phosphatases acides exprimées par les cellules cancéreuses. Il a prouvé une amélioration du gain de survie dans des essais randomisés. Sa place n'est pas encore bien définie dans la prise en charge du CaP.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Rebillard X, Grosclaude P, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. Prog Urol 2010;20(S4):211—4.
[2] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411—22.
[3] Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer 2009;115:3670—9.
[4] Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24:3089—94.
[5] Lü C, Williams AK, Chalasani V, Martínez CH, Chin J. Immunotherapy for metastatic prostate cancer : where are we at with sipuleucel-T? Expert Opin Biol Ther 2010;11:99—108.